



بررسی ارتباط پلی مورفیسم $G+276 T$ ژن آدیپونکتین با مقاومت به انسولین و شاخص های استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

Study of relationship between $G+276 T$ polymorphism in Adiponectin gene with insulin resistance and oxidative stress parameters in non-alcoholic fatty liver patients



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: سحر مقبلی نژاد , محمد پورفرزانه

کلمات کلیدی: پلی مورفیسم $G+276 T$ - ژن آدیپونکتین - بمقاومت به انسولین - کبد چرب غیر الکلی

اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۱۶۷۸
عنوان فارسی طرح	بررسی ارتباط پلی مورفیسم $G+276 T$ ژن آدیپونکتین با مقاومت به انسولین و شاخص های استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی
عنوان لاتین طرح	Study of relationship between $G+276 T$ polymorphism in Adiponectin gene with insulin resistance and oxidative stress parameters in non-alcoholic fatty liver patients
کلمات کلیدی	پلی مورفیسم $G+276 T$ - ژن آدیپونکتین - بمقاومت به انسولین - کبد چرب غیر الکلی

نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۶۵
ضرورت انجام تحقیق	انجام این گونه مطالعات بتواند چشم انداز های با ارزشی را به منظور درک استعداد ژنتیکی ابتلا به این بیماریها فراهم نماید و همچنین ممکن است منجر به بهبود تشخیص بالینی و مدیریت بهتر بیماران گردد بنابراین انجام پژوهش در این زمینه ضروری به نظر می رسد و مطالعه کنونی نیز بر این اساس صورت خواهد گرفت.
هدف کلی	تعیین ارتباط پلی مورفیسم ژن آدیپونکتین G+۲۷۶T با مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو و وضعیت آنتی کسیدانی در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی
خلاصه روش کار	تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی توسط پزشک و تایید آن بر اساس یافته های حاصل از سونو گرافی خواهد بود. گروه شاهد نیز ترجیحا از بین دوستان و همکاران بیمار و یا سایر افراد سالمی که از لحاظ سن، جنس، BMI و سایر معیار های ورود مشابه گروه مورد بوده و مبتلا به بیماری NAFLD نمی باشند انتخاب خواهند شد. در ضمن انتخاب افراد بر اساس معیارهای ورود و خروج (از نظر بیماری و مصرف داروها) به صورت خودگزارشی خواهد بود.

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
سحر مقبلی نژاد	استاد راهنمای اول	استاد راهنما	دکتر - PHD	smoghbelinejad@qums.ac.ir
محمد پورفرزانه	مجری		Extern	mohamad_pf@hotmail.com

عنوان	متن
چکیده طرح	در مطالعه حاضر از طریق تعیین ارتباط پلی مورفیسم ۲۷۶-ژن آدیپونکتین با مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو می توان افراد مستعد به کبد چرب غیر الکلی را شناسایی کرد و به نقش آنها در اهداف درمانی جهت بهبود علایم بیماری تاکید کرد.
پیشینه طرح	بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، تجمع چربی به ویژه تری گلیسیریدها (۱۰-۵ درصد) در سلولهای کبدی است که بیش از ۵٪ وزن کبد را تشکیل می دهد، در غیاب مصرف الکل بروز می یابد و اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط Ludwig و همکارانش معرفی شد (۱، ۲). این بیماری توسط افزایش آنزیم های کبدی مانند ترانس آمینازهای کبدی و تغییر در پروفایل لیپیدی مشخص می شود (۳) و طیف وسیعی از علایم بالینی و پاتولوژیک از استئاتوز ساده تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)، سیروز و حتی در نهایت کارسینومای سلول کبدی را در برمی گیرد

Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. Best practice & research Clinical gastroenterology. ۲۰۱۰;۲۴(۵):۶۹۵-۷۰۸. ۲. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. ۲۰۱۲;۱۴۲(۷):۱۵۹۲-۶۰۹. ۳. Puppala J, Siddapuram SP, Akka J, Munshi A. Genetics of nonalcoholic Fatty liver disease: an overview. Journal of Genetics and Genomics. ۲۰۱۳;۴۰(۱):۱۵-۲۲. ۴. Sohrabpour AA, Rezvan H, Amini-Kafiabad S, Dayhim M, Merat S, Pourshams A. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Iran: a population based study. Middle East Journal of Digestive Diseases (MEJDD). ۲۰۱۰;۲(۱):۱۴-۹. ۵. Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. Hepatitis monthly. ۲۰۱۳;۱۳(۵). ۶. Merat Sh, Yarahmadi S, Tahaghoghi S AZ, Sedighi N, Mansournia N, al e. Prevalence of Fatty Liver Disease among Type ۲ Diabetes Mellitus Patients and its Relation to Insulin Resistance. MEJDD. ۲۰۱۱;۱(۲):۷۴-۹. ۷. Barrera F, George J. Non-alcoholic fatty liver disease: more than just ectopic fat accumulation. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. ۲۰۱۳;۱۰(۱):e۴۷-e۵۴. ۸. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. Clinical science. ۲۰۰۸;۱۱۵:۱۴۱-۵۰. ۹. Liu CJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. Journal of gastroenterology and hepatology. ۲۰۱۲;۲۷(۱۰):۱۵۵۵-۶۰. ۱۰. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. ۲۰۰۸;۹۳(۱۱_supplement_۱):S۹-S۳۰. ۱۱. Hainer V, Zamrazilová H, Spálová J, Hainerová I, Kunesová M, Aldhoon B, et al. Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. Physiol Res. ۲۰۰۸;۵۷(Suppl ۱):S۱-۱۵. ۱۲. L. P. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. Altern Med Rev. ۲۰۰۲;۷:۲۷۶-۹۱. ۱۳. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. Oxidative stress. ۱۹۸۵:۱-۸. ۱۴. Mehta K, Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. Nutrition reviews. ۲۰۰۲;۶۰(۹):۲۸۹-۹۳. ۱۵. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Journal of clinical gastroenterology. ۲۰۰۶;۴۰(۱۰):۹۳۰-۵. ۱۶. Atef Vahid P, Alivand M, Hashemi Gorji F, Hashemi M, M. ND. Frequency of TNFα-۲۴۴GàA, TNFα-۳۰۸GàA

and TNF α - γ 3A polymorphisms in healthy and malaria infected patients of Kerman and Hormozgan provinces. 2011;21(1):18-23. 17. Sharifi K, Azizi F, Rostami F, sadat Daneshpour M, Hedayati M. Association between TNF- α promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity in Tehran Lipid Glucose Study population. Pajoohandeh Journal. 2011;15(6):247-56. 18. Hedayati M, Sharifi K, Rostami F, Daneshpour M, Yeganeh MZ, Azizi F. Association between TNF- α promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity. Molecular biology reports. 2012;39(2):125-9. 19. D'alfonso S, PM R. A polymorphic variation in putative regulation box of the TNFA promotor region. Immunogenetics. 1994;39:150-4. 20. Guzel S, Yalcin A. Adiponectin and its protective effects. Journal of Biological and Environmental Sciences. 2012;6(17):135-39. 21. Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. Currentdiabetes reports. 2005;5(2):136-40. 22. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000;20(6):1595-9. 23. Rose D, Komninou D, Stephenson G. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. Obesity reviews. 2004;5(3):153-65. 24. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. Gastroenterology. 2003;125(6):1796-807. 25. Matsumoto H, Tamura S, Kamada Y, Kiso S, Fukushima J, Wada A, et al. Adiponectin deficiency exacerbates lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced liver injury in mice. World Journal of Gastroenterology. 2006;12(21):3352. 26. Hegener HH, Lee I-M, Cook NR, Ridker PM, Zee RY. Association of adiponectin gene variations with risk of incident myocardial infarction and ischemic stroke: a nested case-control study. Clinical chemistry. 2006;52(11):2021-7. 27. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. Diabetes. 2002;51(2):236-40. 28. Huang H, Tada IK, Murakami H, Saito Y, Otsuki T, Iemitsu M, et al. Influence of adiponectin gene polymorphism SNP276 (G/T) on adiponectin in response to exercise training. Endocrine journal. 2007;54(6):879-86. 29. Zhang N, Shi Y-H, Hao C-F, Gu HF, Li Y, Zhao Y-R, et al. Association of +45G15G (T/G) and +276 (G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. European Journal of Endocrinology. 2008;158(2):255-60. 30. Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, Yatsuji S, Tani M, Torii N, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Journal of gastroenterology. ۲۰۰۹;۴۴(۹):۹۷۶-۸۲. ۳۱. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Durazzo M, Pagano G, Cassader M. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. Hepatology. ۲۰۰۸;۴۷(۴):۱۱۶۷-۷۷. ۳۲. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, et al. Tumor necrosis factor α promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. ۲۰۰۲;۱۲۲(۲):۲۷۴-۸۰. ۳۳. Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, Tani M, Hashimoto E, Shiratori K. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. Journal of hepatology. ۲۰۰۷;۴۶(۶):۱۱۰۴-۱۰. ۳۴. Trujillo-Murillo K, Bosques-Padilla FJ, Calderón-Lozano I, Navar-Vizcarra S, Garza-González E, Niderhauser-García A, et al. Association of tumor necrosis factor α and manganese superoxide dismutase polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis from northeast Mexico. Age (years; mean \pm SD). ۲۰۱۱;۳۳(۱۰۸):۲۸-۱۱. ۳۵. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Yang H, Zhan Q, Huang J, et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people. Journal of gastroenterology and hepatology. ۲۰۱۰;۲۵(۴):۷۷۲-۷. ۳۶. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. World journal of gastroenterology: WJG. ۲۰۱۱;۱۷(۲۳):۲۸۰۱. ۳۷. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. Clinical Science. ۲۰۰۴;۱۰۶(۳):۲۶۱-۸

هدف از اجرا	در مطالعه حاضر از طریق تعیین ارتباط پلی مورفیسم ۲۷۶-ژن آدیپونکتین با مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو می توان افراد مستعد به کبد چرب غیر الکلی را شناسایی کرد و به نقش آنها در اهداف درمانی جهت بهبود علایم بیماری تاکید کرد.
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- بین پلی مورفیسم های ۲۷۶-ژن آدیپونکتین و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به NAFLD ارتباط مثبت وجود دارد. ۲- بین پلی مورفیسم های ۲۷۶-ژن آدیپونکتین و استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به NAFLD ارتباط مثبت وجود دارد.
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	بیمارستانها و مراکز پژوهشی
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	ساخت دستگاه ندارد
کلید واژه های فارسی	پلی مورفیسم، ژن آدیپونکتین G+۲۷۶ T، مقاومت به انسولین، کبد چرب غیر الکلی
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی توسط پزشک و تایید آن بر اساس یافته های حاصل از سونو گرافی خواهد بود. گروه شاهد نیز ترجیحا از بین دوستان و همکاران بیمار و یا سایر افراد سالمی که از لحاظ سن، جنس، BMI و سایر معیار های ورود مشابه گروه مورد بوده و مبتلا به بیماری NAFLD نمی باشند انتخاب خواهند شد. در ضمن انتخاب افراد بر اساس معیارهای ورود و خروج (از نظر بیماری و مصرف داروها) به صورت خودگزارشی خواهد بود.

در مطالعه حاضر از طریق تعیین ارتباط پلی مورفیزم ۲۷۶-ژن آدیپونکتین با مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو می توان افراد مستعد به کبد چرب غیر الکلی را شناسایی کرد و به نقش آنها در اهداف درمانی جهت بهبود علایم بیماری تاکید کرد.	دلایل ضرورت و توجیه انجام کار
پلی مورفیزم ۲۷۶-ژن آدیپونکتین G+T. مقاومت به انسولین. کبد چرب غیر الکلی	کلید واژه های فارسی بازنگری شده
ندارد	فهرست منابع و مراجع علمی داخلی
<p>۱. Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. Best practice & research Clinical gastroenterology. ۲۰۱۰; ۲۴(۵):۶۹۵-۷۰۸.</p> <p>۲. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. ۲۰۱۲; ۱۴۲(۷):۱۵۹۲-۶۰۹.</p> <p>۳. Puppala J, Siddapuram SP, Akka J, Munshi A. Genetics of nonalcoholic Fatty liver disease: an overview. Journal of Genetics and Genomics. ۲۰۱۳; ۴۰(۱):۱۵-۲۲.</p> <p>۴. Sohrabpour AA, Rezvan H, Amini-Kafiabad S, Dayhim M, Merat S, Pourshams A. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Iran: a population based study. Middle East Journal of Digestive Diseases (MEJDD). ۲۰۱۰; ۲(۱):۱۴-۹.</p> <p>۵. Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. Hepatitis monthly. ۲۰۱۳; ۱۳(۵).</p> <p>۶. Merat Sh, Yarahmadi S, Tahaghoghi S AZ, Sedighi N, Mansournia N, al e. Prevalence of Fatty Liver Disease among Type ۲ Diabetes Mellitus Patients and its Relation to Insulin Resistance. MEJDD. ۲۰۱۱; ۱(۲):۷۴-۹.</p> <p>۷. Barrera F, George J. Non-alcoholic fatty liver disease: more than just ectopic fat accumulation. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. ۲۰۱۳; ۱۰(۱):e۴۷-e۵۴.</p> <p>۸. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. Clinical science. ۲۰۰۸; ۱۱۵:۱۴۱-۵۰.</p> <p>۹. Liu CJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. Journal of gastroenterology and hepatology. ۲۰۱۲; ۲۷(۱۰):۱۵۵۵-۶۰.</p> <p>۱۰. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. ۲۰۰۸; ۹۳(۱۱_supplement_۱):S۹-S۳۰.</p> <p>۱۱. Hainer V, Zamrazilová H, Spálová J, Hainerová I, Kunesová M, Aldhoon B, et al. Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. Physiol Res. ۲۰۰۸; ۵۷(Suppl ۱):S۱-۱۵.</p> <p>۱۲. L. P. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. Altern Med Rev. ۲۰۰۲; ۷:۲۷۶-۹۱.</p> <p>۱۳. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. Oxidative stress. ۱۹۸۵:۱-۸.</p> <p>۱۴. Mehta K, Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic</p>	فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. Nutrition reviews. ۲۰۰۲;۶۰(۹):۲۸۹-۹۳. ۱۵. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Journal of clinical gastroenterology. ۲۰۰۶;۴۰(۱۰):۹۳۰-۵. ۱۶. Atef Vahid P, Alivand M, Hashemi Gorji F, Hashemi M, M. ND. Frequency of TNF α -۲۴۴G Δ A, TNF α -۳۰۸G Δ A and TNF α -۲۳۸G Δ A polymorphisms in healthy and malaria infected patients of Kerman and Hormozgan provinces. ۲۰۱۱;۲۱(۱):۱۸-۲۳. ۱۷. Sharifi K, Azizi F, Rostami F, sadat Daneshpour M, Hedayati M. Association between TNF- α promoter G-۳۰۸A and G-۲۳۸A polymorphisms and obesity in Tehran Lipid Glucose Study population. Pajoohandeh Journal. ۲۰۱۱;۱۵(۶):۲۴۷-۵۶. ۱۸. Hedayati M, Sharifi K, Rostami F, Daneshpour M, Yeganeh MZ, Azizi F. Association between TNF- α promoter G-۳۰۸A and G-۲۳۸A polymorphisms and obesity. Molecular biology reports. ۲۰۱۲;۳۹(۲):۸۲۵-۹. ۱۹. D'alfonso S, PM R. A polymorphic variation in putative regulation box of the TNFA promotor region. Immunogenetics. ۱۹۹۴;۳۹:۱۵۰-۴. ۲۰. Guzel S, Yalcin A. Adiponectin and its protective effects. Journal of Biological and Environmental Sciences. ۲۰۱۲;۶(۱۷):۱۳۵-۳۹. ۲۱. Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type ۲ diabetes in humans. Currentdiabetes reports. ۲۰۰۵;۵(۲):۱۳۶-۴۰. ۲۲. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type ۲ diabetic patients. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. ۲۰۰۰;۲۰(۶):۱۵۹۵-۹. ۲۳. Rose D, Komninou D, Stephenson G. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. Obesity reviews. ۲۰۰۴;۵(۳):۱۵۳-۶۵. ۲۴. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. Gastroenterology. ۲۰۰۳;۱۲۵(۶):۱۷۹۶-۸۰۷. ۲۵. Matsumoto H, Tamura S, Kamada Y, Kiso S, Fukushima J, Wada A, et al. Adiponectin deficiency exacerbates lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced liver injury in mice. World Journal of Gastroenterology. ۲۰۰۶;۱۲(۲۱):۳۳۵۲. ۲۶. Hegener HH, Lee I-M, Cook NR, Ridker PM, Zee RY. Association of adiponectin gene variations with risk of incident myocardial infarction and ischemic stroke: a nested case-control study. Clinical chemistry. ۲۰۰۶;۵۲(۱۱):۲۰۲۱-۷. ۲۷. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type ۲ diabetes in the Japanese population. Diabetes. ۲۰۰۲;۵۱(۲):۵۳۶-۴۰. ۲۸. Huang H, Tada IK, Murakami H, Saito Y, Otsuki T, Iemitsu M, et al. Influence of adiponectin gene polymorphism SNP۲۷۶ (G/T) on adiponectin in response to exercise training. Endocrine journal. ۲۰۰۷;۵۴(۶):۸۷۹-۸۶. ۲۹. Zhang N, Shi Y-

H, Hao C-F, Gu HF, Li Y, Zhao Y-R, et al. Association of +45G15G (T/G) and +276 (G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(2):255-60. 30. Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, Yatsuji S, Taniai M, Torii N, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology*. 2009;44(9):976-82. 31. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Durazzo M, Pagano G, Cassader M. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology*. 2008;47(4):1167-77. 32. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, et al. Tumor necrosis factor α promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):274-80. 33. Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, Taniai M, Hashimoto E, Shiratori K. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *Journal of hepatology*. 2007;46(6):1104-10. 34. Trujillo-Murillo K, Bosques-Padilla FJ, Calderón-Lozano I, Navar-Vizcarra S, Garza-González E, Niderhauser-García A, et al. Association of tumor necrosis factor α and manganese superoxide dismutase polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis from northeast Mexico. *Age (years; mean \pm SD)*. 2011;33(108):28-35. 35. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Yang H, Zhan Q, Huang J, et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(4):772-7. 36. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(23):2801. 37. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clinical Science*. 2004;106(3):261

خلاصه نتیجه اجرای طرح	در حال انجام طرح می باشد
سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	ندارد
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	تعیین ارتباط بین پلی مورفیزم ۲۷۶-ژن آدیپونکتین با مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به NAFLD و مقایسه آن با گروه شاهد و تعیین ارتباط بین پلی مورفیزم ۲۷۶-ژن آدیپونکتین با استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به NAFLD و مقایسه آن با گروه شاهد

در این مطالعه، ۷ سی سی نمونه خون ناشتای افراد واجد شرایط جهت بررسی های ژنتیک و بیوشیمیایی گرفته میشود. برای اندازه گیری قند خون ناشتا، کیت مخصوص استفاده خواهد شد. نمونه های خون در لوله های دارای ماده ضد انعقاد (EDTA) جمع آوری خواهد شد. نگهداری نمونه ها تا روز انجام آزمایشات در فریزر -۷۰- درجه سانتیگراد انجام می شود. تعیین ژنوتیپ از طریق آزمایش

What Requirements Are Met

توالی یابی انجام می شود. در ابتدای مطالعه، پس از حذف گلوبولهای قرمز از نمونه های خون، DNA گلوبولهای سفید استخراج میشود. برای تکثیر قطعه مورد نظر از روش PCR استفاده شده و صحت PCR روی ژل آگارز توسط باند استاندارد کنترل میگردد. محصول PCR تحت اثر هضم آنزیمی قرار گرفته و اجزای هضم شده پس از الکتروفورز روی ژل آگارز و رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید زیر نور ماورا بنفش بررسی شده و بر اساس طول قطعات مورد تفسیر قرار میگیرند. اساس روش اندازه گیری MDA سرمی: بر پایه واکنش با تیوباریتوریک اسید (TBA)، استخراج با بوتانل نرمال، اندازه گیری جذب باروش اسپکتروفتومتری و مقایسه جذب با منحنی استاندارد می باشد.

ملاحظات گروه	از تمامی بیماران به منظور دادن نمونه رضایت کتبی گرفته خواهد شد و فرمی تهیه خواهد گردید که تمامی اطلاعات مربوط به بیماران در آن ثبت خواهد گردید.
ملاحظات ناظر	تمام اقدامات تحت نظارت و بررسی اعضای گروه می باشد
HomeAddress	قزوین.بلوار خرمشهر.کوچه میربها.پلاک ۳
WorkPlace	مراکز درمانی
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	مطالعه حاضر بر روی ۷۰ فرد مبتلا به NAFLD (مورد) و ۷۰ فرد سالم (شاهد) در محدوده سنی ۶۵-۲۰ سال انجام خواهد شد. این بیماران به روش تصادفی ساده از بین افراد مراجعه کننده به مطب متخصص گوارش انتخاب شده و پس از ارائه توضیحات لازم در مورد نحوه انجام مطالعه و نیز اهداف مطالعه در صورت تمایل و پس از اخذ رضایتنامه کتبی وارد مطالعه خواهند شد. جهت محاسبه حجم نمونه، اطلاعات اولیه شامل درصد فراوانی ژنوتیپ GT ۴۵ (آدیپونکتین، بر اساس مطالعه ۳۱) (Musso) به دست آمد و با در نظر گرفتن اطمینان ۹۵٪، توان آزمون ۸۰٪ مطابق با فرمول زیر حداقل حجم نمونه در هر گروه برابر ۶۸ مورد به دست آمد که جهت کسب اطمینان در هر گروه ۷۰ نفر انتخاب خواهند شد. $n = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)} + Z_{(1-\beta)}]^2 [P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]}{(P_1 - P_2)^2}$ $n = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)} + Z_{(1-\beta)}]^2 [P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]}{(P_1 - P_2)^2}$ $n = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)} + Z_{(1-\beta)}]^2 [P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]}{(P_1 - P_2)^2}$ $n = 68$

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، تجمع چربی به ویژه تری گلیسیریدها (۱۰-۵ درصد) در سلولهای کبدی است که بیش از ۵٪ وزن کبد را تشکیل می دهد، در غیاب مصرف الکل بروز می یابد و اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط Ludwig و همکارانش معرفی شد (۱، ۲). این بیماری توسط افزایش آنزیم های کبدی مانند ترانس آمینازهای کبدی و تغییر در پروفایل لیپیدی مشخص می شود (۳) و طیف وسیعی از علایم بالینی و پاتولوژیک از استئاتوز ساده تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)، سیروز و حتی در نهایت کارسینومای سلول کبدی را در برمی گیرد (۲، ۳). اساسا شیوع NAFLD به دلیل افزایش شیوع چاقی رو به افزایش است و ۳۰٪ بزرگسالان در ایالت متحده و سایر کشورهای غربی به این بیماری مبتلا هستند. این میزان در افراد چاق به ۵۷٪ در افراد مبتلا به دیابت نوع دو ۷۰٪ و در چاقی بیمارگونه به ۹۰٪ رسیده است (۲). از طرفی شیوع چاقی و سندروم متابولیک به عنوان مهم ترین ریسک فاکتورهای ابتلا به بیماری کبد چرب در ایران در حال افزایش است؛ بنابر این شیوع NAFLD و NASH و عوارض مرتبط با آن در آینده افزایش می یابد (۴). بر اساس جدید ترین یافته ها، در مطالعه ای که در شیراز بین سالهای ۲۰۱۰ و ۲۰۱۱ انجام گرفت، میزان شیوع ۵/۲۱٪ NAFLD، جمعیت عمومی بزرگسال به دست آمد (۵). بالاترین میزان شیوع گزارش شده NAFLD در سال ۲۰۱۱ در جمعیت بزرگسال ایرانی مبتلا به دیابت نوع دو، ۸/۵۵٪ بود (۶). عمده ترین ریسک فاکتورهای ابتلا به بیماری NAFLD، افزایش وزن بدن، دیابت نوع ۲، دیس لیپیدمی و مقاومت به انسولین هستند (۳، ۷، ۸)؛ از این رو این بیماری را تظاهر کبدی سندروم متابولیک تعریف می کنند (۳). از سایر عوامل خطر ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی می توان به اختلالات متابولیسم لیپیدی، سندروم بازخوری، کاهش وزن شدید متعاقب بای پس معدی یا ژژنوالئال، لیپودستروپی، تغذیه وریدی کامل و داروهای

بیان مسأله و بررسی متون

مانند *tamoxifen* و *amiodarone*, *diltiazem* steroids, *synthetic oestrogens* اشاره نمود (۸). با توجه به اهمیت این بیماری، دیدگاه عمومی دربرگیرنده تلاشی برای پیشگیری از این بیماری، آموزش عمومی و تشویق به افزایش فعالیت بدنی و عادات غذایی سالم بین بزرگسالان است که نه تنها افراد در معرض خطر مانند افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲، بلکه افرادی را که چاق نیستند و ممکن است در معرض خطر این پیامدها باشند را شامل می شود. از نظر بالینی، عوامل تاثیرگذار در افراد مبتلا به NAFLD منطقه آسیا-اقیانوس آرام که چاق نیستند شامل افزایش در وزن بدن، توزیع متفاوت بافت چربی احشایی، دریافت کلسترول بالای رژیم غذایی، محل زندگی، فعالیت بدنی ناکافی و زمینه ژنتیکی خاص می باشد (۹). بنابراین به نظر می رسد هم ژنتیک و هم فاکتورهای محیطی در بروز بیماری های غیر واگیردار نقش دارند (۱۰). تعامل بین فاکتورهای بیولوژیکی، فاکتورهای روانی-رفتاری و فاکتورهای محیطی، در تجمع چربی بدن، توزیع چربی، چاقی و خطرات سلامتی مرتبط موثرند (۱۱). انسولین به عنوان یک هورمون آنتی لیپولیتیک در حالت مقاومت به انسولین در استئاتوز و تجمع چربی در کبد دخالت می کند نشان داده شده است که در بیماران NAFLD میزان کاهش حساسیت به انسولین نه تنها در بافت عضله، بلکه در (۱۲). استرس اکسیداتیو در سیستم های بیولوژیکی، اولین بار توسط *sies* و همکاران به عنوان عدم تعادل در سیستم پرواکسیدان / آنتی اکسیدان تعریف شد (۱۳). عدم تعادل در معادله ی پرواکسیدان / آنتی اکسیدان، فرضیه استرس اکسیداتیو را در کبد مطرح می کند؛ شرایطی که سبب ایجاد رویداد های پاتولوژیک در این اندام حیاتی می شود و گونه های فعال اکسیژن (ROS) با اثرات سمی خود منجر به پراکسیداسیون لیپید های غشایی و در نهایت فیبروز کبدی می شود (۱۴، ۱۵). از آن جا که اتیولوژی NAFLD چند عاملی است، اکثر مطالعات به اهمیت نقش فاکتورهای ژنتیکی در تعیین ریسک بیماری اشاره داشته اند (۳) و سهم ژنتیک در بروز این بیماری ۳۹٪ برآورد شده است (۷). از جمله ژن هایی که ارتباط آنها با بیماری کبد چرب غیر الکلی مورد ارزیابی قرار گرفته می توان به *PNPLA3*، *APOC3* و β -adrenergic PPAR ها اشاره نمود (۳). عامل نکروز کننده تومور آلفا (TNF α)، یک پروتئین هموتریمی است که در ایجاد التهاب نقش دارد و جز سایتوکین هایی است که واکنش های مرحله حاد را فعال می کنند (۱۶). سیتوکین TNF α به عنوان یک تنظیم کننده بیان ژن سبب افزایش مقاومت به انسولین و چاقی می شود (۱۷). بیان این ژن در زمان ابتلا به چاقی افزایش می یابد. لذا از آنجایی که این TNF- α یکی از سایتوکاین های مهم مترشح از بافت چربی در چاقی است ژن آن می تواند یکی از ژن های انتخابی برای بررسی چاقی و بیماری های مرتبط با آن باشد (۱۷، ۱۸) ژن کد کننده تومور نکروز فاکتور آلفا بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار دارد. پلی پپتیدی به طول ۱۵۷ آمینواسید کد می کند که از یک پیش ساز ۲۳۳ آمینواسیدی به دست می آید. TNF- α یکی از پلی مورفیسم های شناخته شده ژن، با جا به جایی نوکلئوتید G با A در این جایگاه بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار دارد. این پلی مورفیسم، در منطقه پروموتوری ژن تومور نکروز فاکتور آلفا اتفاق می افتد. جهش از نوع missense بوده و باعث قرار گیری اسید آمینه اسپاراژین به جای اسپاراتات می گردد، نشان داده شده است که این بیان این ژن در درون سلول های هیپاتیک افراد NAFLD افزایش می یابد (۱۹). ژن آدیپونکتین بر بازوی بلند کروموزوم ۳ قرار دارد و ۱۵۷۹ کیلو باز طول داشته، دارای ۳ اگزون می باشد. نقطه شروع رونویسی در اگزون ۲ می باشد. پروتئین کد شده توسط این ژن ۲۴۴ آمینواسید داشته و ۲۶۴۱۴ دالتون وزن دارد. واریانتهای ژنتیکی به صورت در مناطق پروموتوری و اگزونی این ژن گزارش شده است چاقی دیابت و سندرم متابولیک در ارتباط هستند. ژن با نشان داده شده است که پلی مورفیسم ۴۵+ اگزون ۲ که در ژن آدیپونکتین اتفاق می افتد باعث تغییر در اسید آمینه نمی گردد پلی مورفیسم بر اسپیلیسینگ و پایداری mRNA تاثیر گذاشته و میزان بیان پروتئین در سطح سرمی را کاهش می یابد. آدیپونکتین نیز از جمله پروتئین هایی است که از بافت چربی ترشح شده و سطح سرمی آن در افراد چاق کاهش چشمگیری را نشان می دهد (۲۰) و یکی از آدیپو سایتوکاین هایی است که با مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ مرتبط است (۲۱، ۲۲). به علاوه آدیپونکتین در تنظیم ترشح فاکتور نکروز تومور (TNF) نیز شرکت میکنند (۲۳) و با التهاب و فیبروز کبدی مرتبط است (۲۴، ۲۵). همچنین در شرایط طبیعی بدن، آدیپونکتین علاوه تاثیر بر نحوه عملکرد انسولین، در هموستاز انرژی و متابولیسم لیپید و گلوکز نقش مهمی را بازی می کند (۲۶). مرور مطالعات انجام شده: مطالعات متعددی نشان داده است که

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن آدیپونکتین در اگزوز اینترون +۲۷۶ با مقاومت به انسولین و شیوع دیابت نوع ۲ مرتبط است (۲۷-۲۹). نتایج مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ توسط Tokushige و همکاران با هدف بررسی پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی آدیپونکتین بر روی ۱۱۹ بیمار مبتلا به NAFLD انجام شد، نشان داد پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی +۴۵ و +۲۷۶ آدیپونکتین با فیروز کبدی و مقاومت به انسولین مرتبط است (۳۰). در مطالعه ای که توسط Musso و همکاران در سال ۲۰۰۷ با هدف بررسی شیوع پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی آدیپونکتین بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و ۷۰ نفر گروه کنترل انجام گرفت، یافته ها نشان داد شیوع پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ۴۵ TT و ۲۷۶ GT در افراد مبتلا به NAFLD شایع تر است و با شدت بیماری کبدی مرتبط است (۳۱). نتایج حاصل از مطالعه VALENTI و همکاران در سال ۲۰۰۲ بروی ۹۹ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و ۱۷۲ نفر گروه کنترل نشان داد شیوع پلی مورفیسم ۲۳۸-TNFa در بیماران در مقایسه با گروه کنترل بالاتر و با مقاومت به انسولین مرتبط است (۳۲). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ توسط Tokushige و همکاران بروی ۱۰۲ بیمار (کدام نوع بیماری؟) و ۱۰۰ نفر گروه کنترل انجام شد پروموتور TNF در مکان های ۱۰۳۱_، ۸۶۳_، ۸۵۷_، ۳۰۸_، ۲۳۸_ مورد بررسی قرار گرفت و نتایج احتمال ارتباط این پلی مورفیسم را با پیشرفت بیماری نشان داد (۳۳). در مطالعه Murillo و همکاران در سال ۲۰۱۱ بر روی ۶۸ بیمار و ۱۰۰ نفر گروه کنترل بین ۲۳۸-TNFa و NAFLD ارتباط معنی دار یافت شد (۳۴). در مطالعه Zhou و همکاران در سال ۲۰۰۹ بر روی ۱۱۷ بیمار و ۱۱۷ سالم، ارتباط معنی داری بین ۲۳۸-TNFa و ۴۵-adiponectin با استعداد به NAFLD به دست آمد (۳۵). ROS همچنین منجر به ترشح سایتوکاین هایی از قبیل TNF-a می گردد (۱۴) و استرس اکسیداتیو در افراد با آدیپونکتین پایین، افزایش می یابد (۳۶). سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن از سلول ها در برابر این استرس اکسیداتیو محافظت می کند (۳۷). لذا بر اساس جستجو های انجام یافته، با توجه به نقش چاقی و مقاومت به انسولین به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای NAFLD و پراکسیداسیون لیپیدی و نقش آن در ایجاد التهاب و پیشرفت کبد چرب غیر الکلی به استئاتوهپاتیت غیر الکلی و با توجه به اینکه در زمینه دخالت ژنتیکی TNF-a و آدیپونکتین و ارتباط آنها با وضعیت اکسیداتیو در افراد مبتلا به کبد چرب مطالعه ای انجام نیافته است؛ به نظر می رسد انجام این گونه مطالعات بتواند چشم انداز های با ارزشی را به منظور درک استعداد ژنتیکی ابتلا به این بیماریها فراهم نماید و همچنین ممکن است منجر به بهبود تشخیص بالینی و مدیریت بهتر بیماران گردد بنابراین انجام پژوهش در این زمینه ضروری به نظر می رسد و مطالعه کنونی نیز بر این اساس صورت خواهد گرفت.



منابع

منابع

1. Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2010;24(5):695-708.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012;142(7):1592-609.
3. Puppala J, Siddapuram SP, Akka J, Munshi A. Genetics of nonalcoholic Fatty liver disease: an

- overview. Journal of Genetics and Genomics. 2013;40(1):15-22
- Sohrabpour AA, Rezvan H, Amini-Kafiabad S, Dayhim M, Merat S, Pourshams A. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Iran: a population based study. Middle East Journal of Digestive Diseases (MEJDD). 2010;2(1):14-9 .4
- Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. Non alcoholic fatty (liver disease in southern Iran: a population based study. Hepatitis monthly. 2013;13(5) .5
- Merat Sh, Yarahmadi S, Tahaghoghi S AZ, Sedighi N, Mansournia N, al e. Prevalence of Fatty Liver Disease among Type 2 Diabetes Mellitus Patients and its Relation to Insulin Resistance. MEJDD. 2011;1(2):74-9 .6
- Barrera F, George J. Non-alcoholic fatty liver disease: more than just ectopic fat accumulation. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2013;10(1):e47-e54 .7
- Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. Clinical science. 2008;115:141-50 .8
- Liu CJ. Prevalence and risk factors for non?alcoholic fatty liver disease in Asian people who are not obese. Journal of gastroenterology and hepatology. 2012;27(10):1555-60 .9
- Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(11_supplement_1):s9-s30 .10
- Hainer V, Zamrazilov? H, Sp?lov? J, Hainerov? I, Kunesov? M, Aldhoon B, et al. Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. Physiol Res. 2008;57(Suppl 1):S1-15 .11
- L. P. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. Altern Med Rev. 2002;7:276-91 .12
- Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. Oxidative stress. 1985:1-8 .13
- Mehta K, Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. Nutrition reviews. 2002;60(9):289-93 .14
- Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Journal of clinical gastroenterology. 2006;40(10):930-5 .15
- Atef Vahid P, Alivand M, Hashemi Gorji F, Hashemi M, M. ND. Frequency of TNF?-244GàA, TNF? -308GàA and TNF?-238GàA polymorphisms in healthy and malaria infected patients of Kerman and Hormozgan provinces. 2011;21(1):18-23 .16
- Sharifi K, Azizi F, Rostami F, sadat Daneshpour M, Hedayati M. Association between TNF-? promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity in Tehran Lipid Glucose Study population. Pajoohandeh Journal. 2011;15(6):247-56 .17
- Hedayati M, Sharifi K, Rostami F, Daneshpour M, Yeganeh MZ, Azizi F. Association between TNF-? .18

- .promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity. *Molecular biology reports*. 2012;39(2):825-9
- D'alfonso S, PM R. A polymorphic variation in putative regulation box of the TNFA promotor region. *Immunogenetics*. 1994;39:150-4
- Guzel S, Yalcin A. Adiponectin and its protective effects. *Journal of Biological and Environmental Sciences*. 2012;6(17):135-39
- Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Currentdiabetes reports*. 2005;5(2):136-40
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(6):1595-9
- Rose D, Komninou D, Stephenson G. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obesity reviews*. 2004;5(3):153-65
- Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1796-807
- Matsumoto H, Tamura S, Kamada Y, Kiso S, Fukushima J, Wada A, et al. Adiponectin deficiency exacerbates lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced liver injury in mice. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(21):3352
- Hegener HH, Lee I-M, Cook NR, Ridker PM, Zee RY. Association of adiponectin gene variations with risk of incident myocardial infarction and ischemic stroke: a nested case-control study. *Clinical chemistry*. 2006;52(11):2021-7
- Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51(2):536-40
- Huang H, Tada IK, Murakami H, Saito Y, Otsuki T, Iemitsu M, et al. Influence of adiponectin gene polymorphism SNP276 (G/T) on adiponectin in response to exercise training. *Endocrine journal*. 2007;54(6):879-86
- Zhang N, Shi Y-H, Hao C-F, Gu HF, Li Y, Zhao Y-R, et al. Association of+ 45G15G (T/G) and+ 276 (G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(2):255-60
- Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, Yatsuji S, Taniai M, Torii N, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology*. 2009;44(9):976-82
- Musso G, Gambino R, De Michieli F, DurazzoM, Pagano G, Cassader M. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology*. 2008;47(4):1167-77

- Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, et al. Tumor necrosis factor α promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):274-80.
- Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, Taniai M, Hashimoto E, Shiratori K. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *Journal of hepatology*. 2007;46(6):1104-10.
- Trujillo-Murillo K, Bosques-Padilla FJ, Calder?n-Lozano I, Navar-Vizcarra S, Garza-Gonz?lez E, Niderhauser-Garc?a A, et al. Association of tumor necrosis factor γ and manganese superoxide dismutase polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis from northeast Mexico. *Age (years; mean \pm SD)*. 2011;33(10.8):28-11.
- Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Yang H, Zhan Q, Huang J, et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non?alcoholic fatty liver disease of Chinese people. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(4):772-7.
- Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(23):2801.
- Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, et al. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clinical Science*. 2004;106(3):261-8.
-